



5 | 2007

# Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

		 <b>På svenska</b>   Översättning Mats Försskåhl
<b>Ledare</b>	32	Vad skapar efterfrågan på olagliga eller förfälskade läkemedel? <i>Jussi Holmalahti</i>
	33	Trombolysbehandling och vårdkedja vid hjärninfarkt <i>Markku Kaste</i>
<b>Om biverkningar</b>	38	Biverkningar hos äldre <i>Annikka Kalliokoski   Leena Sommarberg   Marja Forsell</i>
	43	Biverkningar på centrala nervsystemet av betalaktam-antibiotika <i>Jani Penttilä</i>
	45	Läkemedelsverket påminner konsumenterna om vikten av att bedöma information på internet <i>Ulla Närhi   Anna Karjalainen</i>
<b>Växtbaserade läkemedel</b>	47	Guide för märkning av verksamma beståndsdelar i växtbaserade läkemedel <i>Sari Koski</i>
<b>Läkemedel för djur</b>	49	Biverkningar av immunologiska läkemedel för djur 2006 <i>Tita-Maria Muhonen</i>
		 <b>In English</b>   Translation Mervi Moisander
<b>Editorial</b>	51	What creates a demand for unlicensed or adulterated medicines? <i>Jussi Holmalahti</i>
	52	Stroke thrombolysis and the chain of recovery <i>Markku Kaste</i>
<b>ADR News</b>	58	Adverse drug reactions in the elderly <i>Annikka Kalliokoski   Leena Sommarberg   Marja Forsell</i>
	63	NamWeb – the medicinal product information service is being improved

## Vad skapar efterfrågan på olagliga eller förfälskade läkemedel?

På internet verkar tiotals tusen olagliga webbutiker för läkemedel och det är omöjligt att uppskatta hur mycket skada deras verksamhet förorsakar patienter. Läkemedlen som säljs genom webbutikerna är ofta stulna eller förfälskningar, och deras innehåll motsvarar inte alls alltid det som anges.

Världshälsoorganisationen WHO har uppskattat att cirka tio procent av de läkemedel som säljs i världen är produktförfälskningar. Det har klart påvisats att den illegala läkemedelshandeln är en av verksamhetsgrenarna inom den internationella brottsligheten; aktörerna är de samma som i handeln med narkotika och dopningmedel. Ur dessa aktörers synvinkel är de ekonomiska och rättsliga riskerna förknippade med illegal läkemedelshandel minimala jämfört med narkotika och dopningmedel. Det känns som om vi i vår finländska idyll blåögt skulle ha invaggat oss i en illusion av falsk trygghet vad gäller webbhandeln med läkemedel.

I nyheter och diskussioner i media börjar termerna lagliga och illegala läkemedelspreparat vara allt relativare begrepp. I debatten krävs mindre förmynderi och fler friheter; att recepttvånget för läkemedel slopas och att försäljning av läkemedel tillåts i dagligvaru- och näthandeln. Offentligt drömmer man om en dagligvaruhandel där kunden bakom en och samma dörr kunde sköta allt fler av sina ärenden. Man är alltid ute efter en öppen marknadsplats där det utöver alkohol, öl och hälsokostprodukter kunde erbjudas "enkla receptfria läkemedel eller egenvårdsläkemedel". Enkla läkemedel existerar där emot inte någon annanstans än i fantasivärlden.

Ett läkemedelspreparats effekt, säkerhet och kvalitet bygger inte på tablettens speciella blå färg eller kantiga form. Även de vanligaste läkemedelspreparaten har tiotals mätbara, standardiserade och noggrant planerade egenskaper. Ett läkemedelspreparat är kemiskt, fysikaliskt och biologiskt en mycket

komplicerad uppfinning. I fråga om illegala läkemedelspreparat är information om läkemedlets tillverkningsmetoder och sammansättning inte tillgänglig. Det är användarna av de illegala läkemedelspreparaten som slutligen testar orenheterna som uppstår vid tillverkningen, de använda lösningsmedlen, giftiga katalysatorerna och carcinogena ämnen. Inga ansvariga instanser kan hittas i dessa frågor.

En förklarande faktor bakom de förändringar som har skett i attityderna kring läkemedel är det allmänna intresset för prisskillnader mellan läkemedel. Det handlar om att konsumenternas kostnadsmedvetenhet växer. Finland är ett av toppländerna i Europa i fråga om internetanvändning och ett lockande mål för brottslingar, eftersom allt fler finländare har tillgång till en internetförbindelse. Allt fler medborgare gör ändringar i sin skattedeklaration över nätet eller deltar på ett eller annat sätt i webbhandeln med de mest varierande produkter och tjänster. Allt detta stärker konsumenternas förtroende för webbhandelns utbud och kvalitet.

Det är svårt att förstå de ringaktande attityderna kring läkemedelspreparatens egenskaper. I den illegala läkemedelshandeln är det beställaren ensam som bär alla risker. Detta ansvar är tungt, det kan handla om det egna eller en medmänniskas liv.

Att tackla den illegala läkemedelshandeln, läkemedelsförfälskningarna och metoderna att bekämpa dem är allas vår gemensamma uppgift. Problemet kan inte lösas genom att man stänger webbplatser eftersom problemet sitter i människan själv och i den blinda tilltron till den ansiktslösa information som erbjuds på internet. Att stärka medborgarnas kännedom om den illegala läkemedelshandelns och läkemedelsförfälskningarnas faror är en väsentlig upplysningsuppgift i en situation där utbudet inte kan elimineras.

Markku Kaste  
 Professor  
 Neurologiska kliniken  
 HUCS

## Trombolysbehandling och vårdkedja vid hjärninfarkt

Stroke är den näst vanligaste dödsorsaken, omedelbart efter hjärtinfarkt (1), och förorsakar större förluster i kvalitetsjusterade levnadsår än någon annan sjukdom (2). Incidens för stroke och antalet dödsfall de förorsakar sjunker med 2–3 % årligen (3). Då befolkningens åldersstruktur förändras kommer däremot deras antal, och därmed också vårdbehovet, att fördubblas under de närmaste decennierna, om vi inte lyckas bättre i att förebygga och behandla dem (4). Vård på en strokeenhet sänker strokepatienternas mortalitet och behov av anstaltsvård, men målet är att ytterligare förbättra vårdresultaten. Detta gäller särskilt strokepatienterna eftersom hjärninfarkt är den vanligaste typen av stroke med en andel på 75–80 % (3,5-7). Ett betydande genombrott har skett i akutbehandlingen av hjärninfarkt i och med att man utvecklat trombolys som behandling mot tromboembolin som täpper till en av hjärnans artärer. Även Finland har deltagit i utvecklingsarbetet bakom trombolysbehandlingen (8-11). Genom att delta i forskningen har vi skapat grunden för att behandlingen idag kan utföras tryggt och effektivt på våra universitets- och centralsjukhus.

Trombolys lämpar sig för behandling av strokepatienter om den kan inledas inom 3 timmar från att symtomen har inträtt, den vårdande läkaren är insatt i akutvård av neurologiska patienter, patienterna är 18–80 år gamla och behandlingen inte är

kontraindikerad. Då Europeiska unionens läkemedelsmyndigheter godkände trombolysbehandlingen som en del av vården av strokepatienter förutsattes att alla patienter som med godkända indikationer får trombolysbehandling registreras i ett officiellt trombolysregister (SITS-MOST) så att myndigheterna kan följa upp behandlingens säkerhet och effekt. Enligt detta register ges i Finland trombolysbehandling till flera strokepatienter per en miljon invånare än i något annat EU-land (12). Denna skillnad till Finlands fördel framhävs ännu mer om behandlingsfrekvensen jämförs i registret SITS-ISTR, ett systerregister till SITS-MOST. I detta register införs alla patienter, också över 80 år och under 18 år gamla som har fått behandlingen samt de patienter som har fått behandlingen mer än 3 timmar efter symtomdebut. Behandlingen saknar inte effekt efter 3 timmar, så länge patienterna väljs korrekt (11, 13, 14).

Enligt båda registren, både SITS-MOST och SITS-ISTR, ger jourpolikliniken vid Mejlans sjukhus fler trombolys än de två följande enheterna i registret tillsammans. Tammerfors är tredje effektivast i registren. Även om det inte handlar om en europeisk mästerskapstävling är detta ändå en bekräftelse på den finländska akutsjukvårdens effektivitet – jämfört med de tätt bebodda länderna i Mellaneuropa är Finland glest bebott, våra kommuner är små och avståndet till rätt vårdställe är ofta långt.

Enligt SITS-MOST-registret ges den tidiga trombolysbehandlingen i Finland till lika många patienter som i hela Frankrike, Spanien och Italien, vars befolkningsmängder är tiodubbelt större än Finlands. Trombolysbehandlingens effekt står i direkt proportion till hur snabbt den ges: ju snabbare behandlingen genomförs desto bättre är resultaten. I Helsingfors 90 % av dem som fått behandlingen inom 60 minuter, och 70 % av dem som fått behandlingen inom 90 minuter från symtomdebut återhämtar sig väl (15). Av dessa tidiga behandlingar (inom 60, 70, 80 och 90 minuter från symtomdebut) ges cirka 80 % på neurologiska jourpolikliniken vid Mejlans sjukhus. Detta förklaras inte bara av att Helsingforsregionen är Finlands folkrikaste område, utan framför allt av att vårdkedjan är välplanerad och vältränad, och därför fungerar väl. I detta fall gäller det gamla ordspråket att kedjan är lika stark som sin svagaste länk.

Trombolysbehandlingens effekt kommer kanske tydligast fram i resultaten av trombolysbehandling av basilarartären. Basilarartärens trombos är den mest förödande formen av ocklusion i en hjärnartär. Utan trombolysbehandling avlider 80–90 % av de drabbade patienterna och de som överlever befinner sig ofta i *locked-in* liknande tillstånd (16), vilket innebär att den enda aktiva rörelse patienten förmår utföra är en vertikal rörelse med ögonen. Med trombolysbehandling

kan mortaliteten sänkas till 40 %, och 25–30 % av patienterna återhämtar sig väl (17). Att trombolysbehandlingen lämpar sig som en del av den normala vården av strokepatienter och är effektiv och säker även utanför

randomiserade kliniska prövningar framgår tydligt i de nyligen publicerade resultaten från SITS-MOST-registret (18). Av dem som fått behandlingen utvecklade bara 1,7 % symtomatiska hjärnblödningar och mortaliteten

bland de patienter som fått trombolysbehandling är lägre än i de randomiserade studier som ledde till att behandlingen godkändes. Andelen som återhämtat sig väl är 54,8 %, vilket är något högre än i randomiserade prövningar.

Tabell 1. Indikationer och kontraindikationer för trombolysbehandling av strokepatienter		
Alla svar bör vara JA	JA	NEJ
Självständig sedan tidigare ( <i>modified Rankin Scale</i> , mRS 0–2)		
30 min – 3 t sedan symtomen började (vid basilartrombos ad 48 t)		
Hjärninfarkt på hemisfärnivå eller misstanke om basilartrombos		
Patienten/anhörig informerad om vården, om möjligt		
Alla svar bör vara NEJ	JA	NEJ
Till en början attack av medvetlöshet-spasmer och stark misstanke om Todds pares		
Misstanke om subaraknoidalblödning (SAB)		
Tidigare spontan hjärnblödning (utom SAB om den blödande aneurysmen har slutits)		
Hjärninfarkt under de senaste 3 månaderna		
Tidigare CVA och diabetes (relativ kontraindikation)		
Obehandlad aneurysm eller arteriovenös malformation (relativ kontraindikation)		
Känd blödningsbenägenhet		
Allvarlig blödning, trauma eller större operation under de senaste 3 månaderna		
Under de senaste 10 dyggen yttre hjärtmassage eller punktion i större blodkärl där kompressionsförband inte kan användas (t.ex. v. subclavia eller v. jugularis)		
HELLP-syndrom (Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count)		
Graviditet eller förlossning nyligen (relativ kontraindikation)		
Malign eller utbredd cancer		
Stark misstanke om endokardit, septisk emboli eller perikardit		
Annan allvarlig sjukdom eller kort förväntad livstid		
Intrakraniell blödning i CT-bild av hjärnan		
Kan ett omfattande lågattenuerande område redan konstateras (mer än 1/3 av mellersta hjärnartärens försörjningsområde)?		
Grav mikroangiopati i hjärnan		
Blodtryck 185/110 mmHg eller högre trots vård		
Blodsocker under 2,8 mmol/l eller över 22 mmol/l B-gluc		
INR över 1,5 eller APTT över 60 s eller B-tromb < 100		
Snabbt avtagande symtom		
NIHSS 0–2		
NIHSS > 25/permanent blickdeviation + total hemiplegi + nedsatt medvetande		



**Tabell 2.** Då datortomografi över huvudet har utförts bör man fästa uppmärksamhet vid följande frågor då man beslutar om trombolysbehandling för en strokepatient.

CT-fynd som tyder på en färsk (2–6 t) mediainfarkt:

- *insulans cortex kan inte urskiljas*
- *den yttre kanten på nucleus lentiformis kan inte urskiljas*
- *capsula interna kan inte urskiljas*
- *obliteration av sulci*
- *svag hypodens av vit substans*
- *gränsen mellan vit och grå substans kan inte urskiljas*
- *tromb i medias huvudstam (hyperdense MCA sign)*
- *massaeffekt (medellinjeöverskjutning endast > 6 t)*

Förutsättningar för trombolys är

- *normal CT eller begynnande infarkt < 1/3 av medias område*
- *ingen hemorragia kan konstateras*

SITS-MOST-registret omfattade i detta skede nästan 6 500 patienter på nästan 300 sjukhus i Europeiska unionen, Norge och Island, och är därmed det största publicerade materialet om trombolysbehandling. Registret visar klart att behandlingen kan genomföras säkert och effektivt som en del av den normala specialsjukvården.

## Genomförande

För att behandlingen ska vara säker måste läkaren som ger den känna till behandlingens indikationer och kontraindikationer (tabell 1) samt kunna tolka datortomografin som hans jour har tagit av patientens huvud (tabell 2), eftersom inte alla sjukhus har omedelbar tillgång till en neuroradiologs utlåtande. En betydande del av de finländska sjukhusen där behandlingen erbjuds har deltagit i ECASS- och ECASS-II-studierna (8, 10), och därutöver har Finlands Neurologiska Förening två gånger arrangerat en utbildningsdag om trombolysbehandling. Under utbildningen undervisade den tyske professorn Rüdiger von Kummer i tolkning av datortomografi. Professor von Kummer var en av de centrala personerna i arbetet för att utveckla kriterierna för valet av patienter för trombolysbehandling. I samband med utbildningen arrangerade han en tentamen för alla villiga. I den första deltog 70 neurologer och radiologer och av dem erhöll mer än 80 % ett gott eller utmärkt

vitsord, ett resultat bättre än något professor von Kummer någonsin stött på. Den goda framgången i tentamen kan ha bidragit till att trombolysbehandlingen snabbare har vunnit terräng i Finland än i andra länder i Europeiska unionen.

Kunskap om behandlingen räcker emellertid inte till om vårdkedjan inte fungerar väl. I alla sjukvårdsdistrikt där behandlingen erbjuds har det av alla som deltar i vårdkedjan krävts en hel del motivation, energi, utbildning och samarbetsträning, det vill säga hårt arbete, för att organisera kedjan. På basis av SITS-MOST- och SITS-ISTR-registren förefaller det som om detta samarbete fungerar bättre för finländska hälsövårdspersonalen än för andra i unionen. Kanske har det att göra med finländarnas talkoanda. Vårdkedjans betydelse har också uppfattats i USA, som var det första landet i världen att godkänna trombolys som behandling för strokepatienter. En arbetsgrupp på National Institute of Health har utarbetat en modell för vårdkedjans olika delar, som sedan har godkänts under en omfattande konsensuskongress där alla parter deltog (19). Modellen motsvarar i hög grad det system vi använder. I den modell USA tillämpar avtalar man regionalt om vilka sjukhus som ger trombolysbehandling varefter vårdkedjans hela personal utbildas – från larmcentraler och akutvårdsenheter – och sjukhuset där vården ska ges får resurser för att klara den. Detta

sista vore mycket välkommet även hos oss eftersom trombolysbehandlingen inte har medfört mer resurser för de sjukhus som utför behandlingen, trots att den förutsätter tungt jourarbete och snabbt agerande, och trots att samhället sparar resurser genom att patienterna tillfrisknar snabbare (20).

Vårdkedjan börjar i larmcentralen då patienten, en anhörig eller vem som helst som är närvarande ringer 112. För att kedjan ska komma igång effektivt måste den som tar emot samtalet kunna identifiera en möjlig, akut hjärninfarkt och skicka närmaste ambulans till patienten. Identifieringen underlättas av minnesregeln FAST, som är en förkortning av orden *face, arm, speech, time* (ansikte, arm, tal, tid). Akutvårdarna och ambulansförarna har utbildats att identifiera patienter som kan tänkas lämpa sig för trombolysbehandling, vilket för deras del innebär att de utför en kort neurologisk status enligt FAST: ber patienten grimasera, svara på frågor och klämma åt med båda händerna. Om dessa funktioner inte är normala och det har gått mindre än 3 timmar sedan symtomen började för ambulansen under larm patienten till ett sjukhus som kan utföra trombolysbehandling. Då transporten inleds i Helsingfors med omnejd ringer ambulansbesättningen en första gång till jourpolikliniken vid Mejlans sjukhus och ger en förvarning om att en möjlig trombolyspatient kommer att anlända. En andra gång ringer de då de har cirka 10 minuter körtid kvar till jourpoliklinikens dörr. Dessa förhandsvarningar gör det möjligt för en laboratorie-skötare att möta patienten och omedelbart ta de blodprov som behövs, att man kan se till att datortomografiutrustningen är ledig och att en neurolog kan möta patienten och omedelbart undersöka patienten på vägen till datortomografin. Processen påskyndas också märkbart av att datortomografiutrustningen har flyttats till jourpoliklinikens utrymmen bara några tiotal meter från Mejlans första-hjälpsavdel-

nings ytterdörrar och av att trombolysen inleds medan patienten ligger på datortomografiutrustningens bord, så fort hjärnblödning och behandlingens övriga kontraindikationer har kunnat uteslutas. Med denna verksamhetsmodell har man kunnat förkorta *door-to-needle time*, det vill säga den tid som löper från att ambulansbesättningen öppnar jourpoliklinikens dörr tills att trombolysbehandlingen inleds, från 1 1/2 timme till under 25 minuter (12, 21). Att behandling inleds en timme tidigare har avgörande betydelse för hur väl patienten återhämtar sig. Den entusiasm som råder i hela vårdkedjan återspeglas bl.a. i att akutvårdarna kommer med för att följa sin patients datortomografi, om deras larmuppdrag bara medger det.

### Tidsfönstret på tre timmar

Inte ens tillnärmelsevis alla strokepatienter hinner till trombolysbehandlingen inom tre timmar från att symtomen börjat, vilket innebär att det officiella tidsfönstret för trombolys sluts. Trots det kunde många patienter ha nytta av trombolysbehandling också efter detta (11). Dessa har ännu efter tre timmar hjärnvävnad som lider av syrebrist men som ändå inte ännu är infarcerad och som kunde räddas om den tilltäppta hjärnartären kan öppnas i tid. Dessa patienter kan identifieras med modern magnettomografi. Bland patienter utvalda på detta sätt kan man enligt undersökningar öppna de tilltäppta hjärnartärerna hos cirka 70 % med hjälp av desmoteplas, och av de patienter vars hjärnartärer man lyckats öppna återhämtar sig cirka 60 % med hjälp av trombolysbehandling som satts in inom nio timmar från att symtomen börjat (13, 14). Även Finland har deltagit i den undersökning som utförts i Europa (13). Den magnettomografiutrustning som använts i studierna finns på alla universitetssjukhus och på de flesta centralsjukhusen.

För tillfället pågår en stor

internationell multicenterstudie, ECASS-III, där man försöker utvidga tidsfönstret till fyra och en halv timme. Prövningen har inletts enligt krav från Europeiska unionens sjukvårdsmyndigheter. Den torde avslutas redan i år varvid det klarnar om tidsfönstret för behandlingen kan utvidgas till 4 1/2 timmar. I och med att Finland deltar också i denna prövning är resultaten, då de blir klara, lämpliga att tillämpas i behandlingen av finländska strokepatienter. För patienturvalet i ECASS-III-studien används datortomografi, som finns på alla akutsjukhus.

### Strokeenheten

Efter trombolysbehandlingen sker patientens eftervård på strokeenheten. Enligt de nationella vårdrekommendationerna ska alla strokepatienters rehabiliteringsbehov kartläggas, hjärnfarkstens orsaker och riskfaktorer utredas. Behandlingen av riskfaktorer och sekundärpreventionen samt rehabiliteringen inleds på strokeenheten och den fortsatta rehabilitering som krävs anordnas antingen på rehabiliterings-sjukhus eller i öppenvården (22). Oavsett om hjärnartären kan öppnas i tid eller inte lönar sig behandlingen på strokeenheten eftersom den sänker såväl mortaliteten som risken för fortsatt anstaltsvård och förbättrar patientens chanser att återhämta sig väl (23, 24). Det vårdresultat som uppnås på strokeenheten håller i minst 10 år (25). Med behandlingen på strokeenheten maximerar man de resultat som uppnåtts genom trombolysbehandlingen, men också sekundärpreventionen och rehabiliteringen för de patienter för vilka trombolysbehandling inte var lämplig eller som av annan orsak inte fick behandlingen.

### Övriga rekanaliseringsbehandlingar

Trombolysbehandling utförs normalt med intravenös alteplas. Om det inte öppnar artären kan behandlingen fortsättas med

intraarteriell trombolys. Ibland kan det vara motiverat att direkt inleda trombolysbehandlingen intraarteriellt (26, 27). Detta gäller särskilt strokepatienter som har en omfattande ocklusion, exempelvis om både hela den inre halsartären och mellersta hjärnartären är tilltäppta eller hela basilarartären är tilltäppt. Så omfattande ocklusioner öppnar sig ofta inte med intravenös trombolysbehandling. Försök har gjorts att effektivisera rekanaliseringen med transkranieellt ultraljud (28) och det pågår prövningar där man försöker stärka denna effekt genom att dessutom ge patienten mikrobubblor intravenöst (29).

Liksom för koronartrombos har man också för trombos i hjärnartärerna utvecklat mekaniska rekanaliseringsbehandlingar. I dessa för man med kateter in en anordning i artären och försöker avlägsna blodproppen som en kork ur en vinflaska (30). FDA har redan godkänt en sådan anordning för kliniskt bruk. Därmed har mekaniskt avlägsnande av blodproppar snabbt blivit vanligare även om det ännu krävs mera evidens för att behandlingen tryggt förbättrar patienternas prognos. För att utreda behandlingens resultat, effekt och säkerhet har man i USA startat ett register, MERCI, där alla patienter som fått behandlingen införs. Även i Finland och Sverige finns det erfarenhet av denna behandling och länderna håller på att ansluta sig till registret.

### Telestroke

Då man som kvalitetsmätare för strokebehandlingen på populationsnivå använder tillgången till trombolysbehandling, som är den enda effektiva läkemedelsterapin mot akut hjärninfarkt, är Finland det effektivaste landet inom Europeiska unionen. Den höga nivån på vården i Finland visas också av en enkätundersökning som utförts i slumpmässigt utvalda sjukhus i olika EU-länder. Enkäten har besvarats av 886 sjukhus. Enligt undersökningen är vården av strokepatienter bäst i Finland, Sverige, Holland och

Luxemburg (31). Trots detta råder det även hos oss stor ojämlikhet i fråga om tillgången till trombolysbehandling. På de mindre centralsjukhusen och ännu mindre sjukhusen, med undantag för Kuusankoski sjukhus, finns behandlingen inte att tillgå ens under tjänstetid. Denna ojämlikhet kan minskas betydligt med hjälp av telemedicin. Redan nu överförs röntgenbilder, CT-bilder och magnetbilder i realtid från sjukhus till sjukhus i elektronisk form. Med hjälp av dessa förbindelser kan patient och läkare på ett mindre sjukhus ha direkt ögon- och talförbindelse med en läkare på ett större sjukhus och man kan samtidigt, tillsammans granska också de datortomografi-bilder som har tagits av patientens huvud på det mindre sjukhuset. Det större sjukhusets neurolog som är insatt i trombolysbehandling och även i övrigt är sakkunnig i behandlingen av strokepatienter kan hjälpa sin kollega på det mindre sjukhuset i valet av behandling och i dess genomförande varvid trombolysbehandling kan genomföras lyckat också på mindre sjukhus. Det finns redan en hel del erfarenhet av att telestroke fungerar (32-36).

Då projekt valdes för det nationella hälsoprojektet förslog Helsingfors och Nylands hälsovårdsdistrikt att telestroke skulle tas upp som ett nationellt projekt, men det kom inte med i finansieringen. Telestrokeprojektet genom vilket HUCS stöder mindre sjukhus i trombolysbesluten inleddes trots detta då Södra Finlands länsstyrelse deltog i projektet med hälften av finansieringen och sjukvårdsdistrikten i Helsingfors och Nyland, Södra Karelen samt Kymmenedalen åtog sig den andra halvan av finansieringen. Vid trombolysbehandling är tiden den avgörande faktorn och därför är det mycket förnuftigare att flytta kunskap i stället för patienter från ett sjukvårdsdistrikt till ett annat. Med hjälp av Telestroke har man i sann talkoanda också stött Lapplands och Länsi-Pohja central-sjukhus. I enlighet med grundprinciperna för det finländska

samhället är det viktigt att alla finländare är i jämlik ställning i fråga om tillgången till trombolysbehandling. Inför denna utmaning vore det till hjälp om telestroke systemet kunde fås att täcka landets alla sjukvårdsdistrikt. Då en behandling ökar patientens möjligheter att tillfriskna till ett normalt liv med god hälsa är den human sett det enda rätta alternativet. Telestrokeverksamheten är också ett ekonomiskt sett förnuftigt alternativ eftersom den sparar in kännbara resurser för samhället (20). Uppenbarligen har man i USA nått samma insikt, eftersom den amerikanska hjärtsjukdomsföreningen har grundat en arbetsgrupp för att utarbeta en nationell vårdrekommendation för telestroke. Finland deltar i denna arbetsgrupp.

### Information

Inte ens den effektivaste behandling är till nytta om patienterna inte söker hjälp i tid. Vid hjärtinfarkt får den svåra smärtan patienterna att omedelbart söka hjälp. Dessutom är befolkningen väl medveten om hjärtinfarktens allvar och om att det finns behandling. Även om det idag finns välfungerande behandling för hjärninfarkt har denna information inte spridits tillräckligt bland befolkningen. Det är fortfarande en rätt vanlig uppfattning att inget finns att göra då hjärninfarkten, eller på vardagsspråk hjärnslag, drabbar en. Och varför skulle man då jakta iväg, särskilt som tillståndet i allmänhet inte är smärtsamt. Det är mycket vanligt att man om ena armen domnar eller försvagas beslutar "vänta och se", och inte söker sig till vård i tid. Få känner till att trombolysbehandling av hjärninfarkt är effektivare än trombolysbehandling av hjärtinfarkt och att denna skillnad till hjärninfarktens fördel växer ju snabbare behandlingen sätts in (37). Detta faktum är inte allmänt känt ens bland läkare vilket kanske kan förklara att behandlingen inte sätts in snabbt ens på alla sjukvårdsdistrikt, trots att den Gångse

vård-rekommendation för hjärninfarkt som färdigställdes ifjol ger klara anvisningar för hur behandlingen ska genomföras (22).

### Sammanfattning

Trombolysbehandling i syfte att snabbt öppna en tilltäppt hjärnartär och därmed förebygga eller åtminstone förmildra den förlamning som annars uppstår är här för att stanna. I och med ny forskning kommer det tidsintervall under vilken behandlingen kan inledas att förlängas och nya, effektivare läkemedel kommer att utvecklas, liksom också invasiva behandlingsformer i stil med ballongdilatationen vid koronartrombos. Utvecklingen inom radiologin hjälper oss att bättre välja ut de patienter som kan dra nytta av behandlingen. Det finns ingen orsak att passivt invänta denna kommande utveckling utan i stället bör befolkningen redan nu erbjudas behandlingen (12, 38).

Trombolysbehandling är den bästa tillgängliga behandlingen, även om den inte lämpar sig för alla strokepatienter. Alla strokepatienter drar emellertid nytta av att snabbt komma till ett akutsjukhus första hjälp, av att diagnosen utreds och av att få vård på strokeenhet. Även om trombolysbehandling i Finland ges till fler patienter per en miljon invånare än i något annat land inom Europeiska unionen är vi inom landet inte jämlika i fråga om tillgång till behandlingen. Detta kan omedelbart förbättras genom att organisera vårdkedjan för akuta strokepatienter och med hjälp av telemedicin göra det enklare att fatta vårdbeslut på de mindre sjukhusen. Vidare måste man förbättra befolkningens kunskaper om akut hjärninfarkt och sprida insikten om att det är möjligt att tillfriskna från hjärninfarkt, och att en snabbt inledd trombolysbehandling på ett avgörande sätt förbättrar möjligheterna att tillfriskna.

*Se litteratur på sidor 9–10.*



Annikka Kalliokoski  
Överläkare  
Läkemedelsverket

Leena Sommarberg  
Forskare  
Läkemedelsverket

Marja Forsell  
Koordinator om läkemedelssäkerhet  
Läkemedelsverket

## Om biverkningar

# Biverkningar hos äldre

Äldre drabbas av samma biverkningar som yngre vuxna, men på grund av bland annat ändringar i läkemedlens farmakokinetik kan äldre vara känsligare för biverkningarna. Det kan vara svårt att känna igen biverkningar eftersom de i stället kan uppfattas som åldersrelaterade symtom eller sjukdomssymtom. Äldre använder ofta flera läkemedel samtidigt vilket kan göra det svårare att observera sambandet mellan läkemedlet och biverkningen. Biverkningar kan vara allvarligare för äldre än för yngre, exempelvis diarré kan genom att rubba vätskebalansen vara fatal. Återhämtningen efter en biverkning kan vara långsammare. Det räcker exempelvis anmärkningsvärt länge att återställa gångförmågan efter en skada på akillessenan förorsakad av en fluorokinolon.

I denna artikel behandlas biverkningar av vanliga läkemedel hos 75-åringar. Vaccin tas inte upp till granskning. Läkemedelsverkets biverkningsregister har sedan 1973 tagit emot totalt 2 131 anmälningar av denna typ. Under de 10 senaste åren har antalet anmälningar varierat mellan 75 och 122 per år och 52–74 % av biverkningarna har varit allvarliga.

Flest anmälningar har gjorts om de yngsta i åldersgruppen, och klart fler om kvinnor (72 %) än om män (28 %) (bild 1). Den äldsta patienten som drabbats av en biverkning är en 98-årig kvinna som utvecklade svår trombocytopeni och petekier (små kapillärblödningar i huden) omedelbart efter att en ofloxacin-behandling hade inletts.

Antalet misstänkta läkemedel är totalt 2 331 (en och samma anmälan kan ange flera misstänkta läkemedel). Överlägset flest anmälningar har gjorts om systemiskt verkande infektionsläkemedel (674), därefter om läkemedel mot sjukdomar i hjärta och kretslopp (376), nervsystemet (366) samt stöd- och rörelseapparaten (296). Anmälningarna enligt läkemedelsgrupp visas i tabellen nedan. Största delen (17 %) av biverkningar gäller hudreaktioner, bild 2).

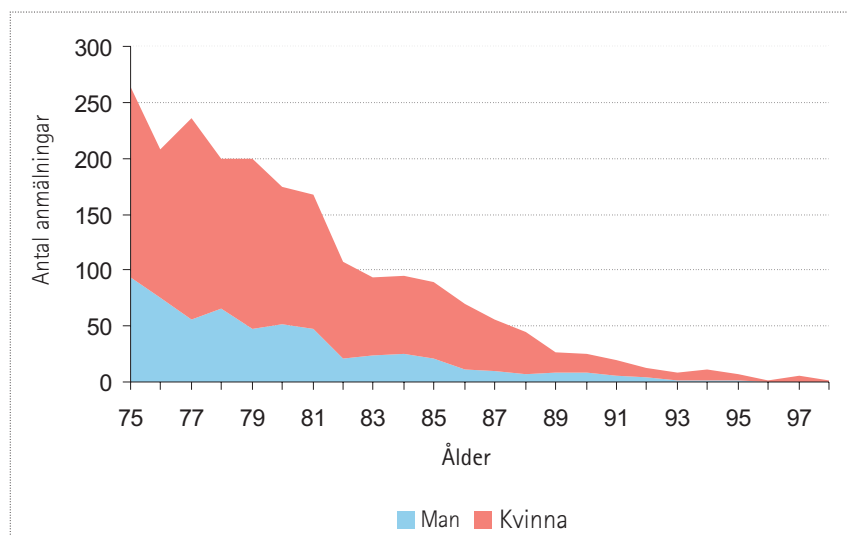


Bild 1. Alla biverkningsrapporter

Anmälningar om biverkningar hos äldre sedan 1973, enligt läkemedelsgrupp.

Läkemedelsgrupp	Antal anmälningar
Systemiskt verkande infektionsläkemedel	674
Hjärta och kretslopp	376
Nervsystemet	366
Stöd- och rörelseapparaten	296
Matsmältningsorgan och ämnesomsättning	160
Blod och blodbildande organ	116
Tumörer och rubbningar i immunsystemet	100
Andningsorganen	45
Varia	44
Urin- och könsorgan samt könshormoner	39
Ögon och öron	37
Hud	36
Hormoner för systemiskt bruk, exkl. könshormoner och insuliner	33
Antiparasitära, insektdödande och repellerande medel	9

## Systemiska infektionsläkemedel

Bland infektionsläkemedlen har flest anmälningar gjorts om nitrofurantoin (201), sulfonamid-trimetoprimpreparat (119) samt fluoroquinoloner (96). Av anmälningarna om nitrofurantoin beskriver 147 biverkningar på lungorna. Vanligast är att lungröntgen visar infiltrat eller fibros, med andnöd och hosta som symtom, ofta kombinerade med feber. Om behandling med nitrofurantoin anses nödvändig för en äldre patient bör patientens symtom följas noggrant och behandlingen avbrytas så fort symtom som tyder på nitrofurantoinlunga uppträder. 14 anmälningar har gjorts om biverkningar på levern av nitrofurantoin. Vidare har anmälningar gjorts om feber som enskilt symtom, om eksem, illamående och kräkningar.

Om trimetoprim har det gjorts 42 anmälningar, om kombinationen sulfadiazin-trimetoprim 33 och om kombinationen sulfametoxazol-trimetoprim 30. Av anmälningarna om trimetoprim har 25 gällt olika hudsymtom av vilka en del allvarigare (3 anmälningar om Stevens-Johnsons syndrom och en om epidermal nekrolys). Blodbildsförändringar såsom trombocytopeni och leukopeni nämns i 11 anmälningar. Även biverkningarna av kombinationspreparat med sulfa och trimetoprim riktar sig huvudsakligen mot huden eller benmärgen. Exponeringstiden från att behandlingen inletts tills biverkningarna på benmärgen kan konstateras varierar från dagar till månader.

Om cefalosporiner har det inkommit 69 anmälningar, om penicilliner 52 och om makrolider 18. Anmälningarna om cefalosporiner gäller oftast diarré i samband med cefuroxim (14), ofta förorsakad av *Clostridium difficile*. Även hudreaktioner är vanliga vid användning av cefalosporiner, liksom vid penicillinbehandling. Av makrolidernas

biverkningar gäller hälften antingen huden eller levern. Om läkemedel mot tuberkulos har det gjorts 50 anmälningar, om rifampicin och isoniazid 17 för vardera, och om etambutol 12. Etambutol påverkar oftast synen (11 anmälningar) och den oftast anmälda biverkningen är optisk neurit, som leder till att behandlingen måste avbrytas för att undvika permanenta synskador.

Det är intressant att oralt administrerat terbinafin (som klassificeras som ett läkemedel mot hudsjukdom) har givit upphov till 15 anmälningar, medan andra invärtes medel vid hudmykoser har anmälts bara 9 gånger. Alla anmälda biverkningar av terbinafin gäller huden, i en anmälan nämns dessutom förloirat smaksinne. Smakförlust är en känd biverkning av terbinafin. Smaksinnet återställs i allmänhet efter att behandlingen avslutats. Om tillståndet pågår länge kan det leda till försämrat nutritionstillstånd hos äldre personer.

## Läkemedel mot sjukdomar i hjärta och kretslopp

ACE-hämmare har anmälts 80 gånger och angiotensinreceptor-

blockerare 22 gånger (inklusive diuretiska kombinationspreparat). Om enalapril finns 45 anmälningar och om kaptopril 21. De vanligaste biverkningarna av dessa är hosta (20), angioödem (10) och blodbildsförändringar (10) såsom agranulocytos. Om diuretika har det inkommit 54 anmälningar, flest om en kombination av hydroklorotiazid och kaliumsparande diuretika (19). Av de 51 anmälningarna om kalciumblockerare gäller största delen diltiazem (28), av vars biverkningar nästan alla är hudsymtom. Betablockerarna har gett upphov till 37 anmälningar.

Av statinerna (totalt 44 anmälningar) har flest anmälningar gjorts om atorvastatin (17) och simvastatin (11). Som väntat har det anmälts olika muskel- (16) och leverbiverkningar (13). Muskelbiverkningar kan vara svåra att identifiera hos äldre, om såväl patienten som läkaren antar att de beror på allmänt ökande ålderdomssvaghet. Interaktionerna ökar risken för biverkningar av statiner. Hos en 85-årig kvinna förknippades exempelvis samtidig användning av klaritromycin (500 mg/dygn) och simvastatin (80 mg/dygn) med rabdo-

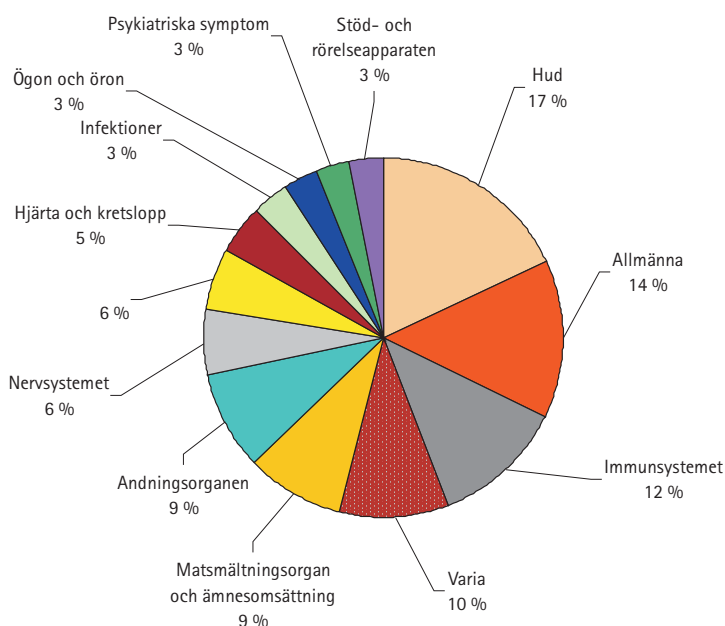


Bild 2. Alla biverkningar enligt organsystemet.

myolys och en tiodubbling av levervärdena. Läkemedelsterapien sattes ut och patienten återhämtade sig. Klaritromycin hämmar CYP3A4 och simvastatin är ett CYP3A4-substrat. I ett annat fall ingick i en 77-årig mans läkemedelsterapi oralt flukonazol (150 mg/dygn) och atorvastatin (40 mg/dygn), vars metaboli är CYP3A4-medierad. Patienten utvecklade rhabdomyolys och multipel organsvikt av vilken han avled.

Enskilda läkemedel mot sjukdomar i hjärta och kretslopp vilka samlat mer än 10 anmälningar är amiodaron (15) och metyldopa (15). Om digoxin har det gjorts 9 anmälningar, av vilka största delen gäller biverkningar på hjärtat. Digoxinets effekt förstärks hos äldre på grund av den försvagade njurfunktionen. Många av de betydande interaktionerna med digoxin är p-glykoproteinmedierade. I en anmälan beskrevs en 76-årig man som utvecklade bradykardi, svullnader, trötthet och förhöjd digoxinhalt i serum efter att p-glykoproteinhämmaren itrakonazol hade satts in vid sidan av digoxin. Då itrakonazolbehandlingen sattes ut återställdes även digoxinhalten till den terapeutiska nivån och symtomen försvann.

### Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet

Av läkemedlen som påverkar centrala nervsystemet har det kommit in flest anmälningar om antiepileptika (58) och psykosläkemedel (54). Bland antiepileptika har karbamazepin och pregabalin samlat flest anmälningar (16 vardera) samt fenytoin (14) näst mest. Största delen av dessa biverkningar är hudreaktioner. Pregabalin används utom mot epilepsi även som behandling mot neuropatisk smärta. Av dess biverkningar gäller 10 nervsystemet eller psyket, patienterna uppvisade bland annat konfusion. Det är av stor vikt att behandlingen av äldre inleds med till-

räckligt liten dos (t.ex. 25 mg pregabalin två gånger i dygnet) och att terapisvar och biverkningar följs upp.

Om kolinesterashämmare som används som demensläkemedel har det gjorts 41 anmälningar, 20 om donepezil, 16 om rivastigmin och 5 om galantamin. Mest anmälningar har det gjorts om bradykardi eller atrioventrikulärblock (10), symtom i matspjälkningskanalen såsom kräkningar och diarré (10) samt leverbiverkningar (3). Om parkinsonsläkemedel har det gjorts 28 anmälningar, flest om bromokriptin, alla 7 anmälningar beskriver olika typer av lung- eller pleurafibros.

Om psykosläkemedel har det lämnats in totalt 54 anmälningar (flest om risperidon, 7 stycken) samt om lugnande medel och sömnmedel totalt 16 (flest om zolpidem, 5). Om opioider har det lämnats in totalt 27 anmälningar, flest om tramadol (15). 9 av anmälningarna om tramadol beskriver biverkningar på nervsystemet och psyket, såsom konfusion och hallucinationer.

Av antidepressiva har det gjorts flest anmälningar om mianserin. Av dessa 46 biverkningsfall gäller 38 blodbildsförändringar, oftast leukopeni av varierande grad. Även av de 17 anmälningarna om mirtazapin beskriver 8 blodbildsförändringar. Om SSRI-läkemedel har det gjorts 29 anmälningar, flest om citalopram (15) för vilket den mest anmälda enskilda biverkningen är hyponatremi (4).

### Läkemedel mot sjukdomar i stöd- och rörelseapparaten

Av läkemedlen mot sjukdomar i stöd- och rörelseapparaten har det gjorts mest anmälningar om antiinflammatoriska analgetika, bland vilka den största gruppen är coxiberna (64 anmälningar). Om propionsyraderivat (ibuprofen, naproxen och ketoprofen) har det gjorts totalt 38 anmälningar, 17 om fenamater, 15 om indometacin och 13 om diklofe-

nak. Av de 20 anmälningarna om celecoxib nämner 8 en hudbiverkning, och 3 beskriver tarmblödningar. Celecoxib har sulfonamidstruktur och får inte forskrivast för sulfaallergiker. Av de 13 anmälningarna om etoricoxib beskriver 3 hjärtinsufficiens; 2 anmälningar gäller duodenalsår. Nimesulid som numera dragits från marknaden har gett upphov till 28 anmälningar av vilka största delen (21) (åren 1999–2002) beskriver leverbiverkningar. Tre anmälningar har gjorts om magsäcks- och duodenalsår.

Om allopurinol har det inkommit 26 anmälningar och om bisfosfonater 30. 15 av biverkningsfallen med allopurinol gäller olika blodbildsförändringar, oftast agranulocytos, 10 fall gäller hudbiverkningar. Bland bisfosfonaterna har det gjorts flest anmälningar om oralt alendronat (16), som oftast har förorsakat sår i matstrupe eller magsäck (6) eller ledsmärtor (2). För att förebygga sår i början av matspjälkningskanalen måste alendronatanvändare ges noggranna instruktioner för hur läkemedlet tas korrekt. Av 7 anmälningar om intravenös zole-dronsyra beskriver 5 osteonekros (i käken) som kan vara en mycket besvärlig biverkning som försämrar livskvaliteten. För att minska riskerna bör man se till att tänderna är i skick innan behandling med zole-dronsyra sätts in.

### Läkemedel mot sjukdomar i matsmältningsorganen och ämnesomsättningen

Bland läkemedlen mot sjukdomar i matsmältningsorganen och ämnesomsättningen har det lämnats in anmälningar om biguanider (27 anmälningar av vilka 17 om metformin och 10 om fenformin som dragits från marknaden) och sulfonylurea (27). Av anmälningarna om metformin beskriver 10 mjölksyreacidosis, medan största delen av anmälningarna om sulfonylurea beskriver hypogly-

kemi. Mjölksyreacidosis är en mycket ovanlig biverkning men bland äldre och undernärda patienter är risken större. På motsvarande sätt utvecklas hypoglykemi enklare hos äldre då njurfunktionen är nedsatt. Härvid förlängs den hypoglykemiska effekten av särskilt glibenklamid eftersom dess aktiva metabolit ackumuleras i metabolismen.

Om sulfasalazin har anmälts 19 gånger, mest om blodbildsförändringar (12), oftast agranulocytos. Även i fråga om kombinationspreparat med metamizol och pitofenon (Litalgin) gäller största delen av de 18 anmälningarna leukocytbiverkningar (11). På grund av risken för agranulocytos bör man noga överväga om det är nödvändigt att använda metamizol. Vidare bör patienten få klara instruktioner om att omedelbart avbryta behandlingen och uppsöka läkare så fort symtom som tyder på agranulocytos (såsom feber, halsont och illamående) uppträder.

Om protonpumpshämmare har det lämnats in 15 anmälningar och om H<sub>2</sub>-blockerare 12. Biverkningarna av dessa läkemedel fördelas jämnt över de olika organsystemen.

### Läkemedel mot blodsjukdomar

Bland läkemedlen mot blodsjukdomar har warfarin anmälts 41 gånger. I 33 av dess anmälningar beskrivs någon typ av blödning, som i 12 fall ledde till att patienten avled. Oftast är blödningen en intrakraniell blödning (12) eller tarmblödning (8). Av de intrakraniella blödningarna är 4 hjärnblödningar som äldre patienter som behandlas med warfarin löper större risk för än yngre. De övriga 8 är subdurala blödningar för vilka ingen exponerande skada i regel är känd. Den vanligaste interaktionen är förhöjt INR-värde förknippat med CYP2C9-hämning förorsakad av oralgel med mikonazol (4 anmälningar). För äldre patienter kan det vara problematiskt att hante-

ra INR-uppföljningen. En 82-årig kvinna hade fortsatt använda warfarin utan INR-uppföljning eftersom det hade varit meningen att sätta ut behandlingen, men patienten hade fortsatt den av misstag. Patienten drabbades av en fatal tarmblödning. I ett annat fall ledde alltför högt INR-värde till en blödning hos en 79-årig kvinna. Orsaken var "avbrott i INR-uppföljningen på grund av misstag".

Om hepariner har det gjorts 14 anmälningar och om andra aggregationshämmare 30, flest om miniacetylsalicylsyra (8), klopido-grel (7) och dipyridamol (6). 13 anmälningar har gjorts om alteplas för vilket den vanligaste biverkningen är hjärnblödning (8) bland patienter med indikationen hjärninfarkt. I en anmälan beskrivs vidare en 80-årig man som efter att ha fått alteplas som behandling efter en hjärtinfarkt drabbades av en blödning i båda ögonens koroidea (ädrhinnan), vilket ledde till permanent blindhet.

### Övriga

Bland läkemedlen mot tumörer och rubbningar i immunsystemet har metotrexat (27) och azatioprin (10) samlat minst 10 anmälningar. Bland övriga läkemedelsgrupper har det inkommit minst 10 anmälningar om tamsulosin (20), karbimazol (19), jopromid (17) och verteporfin (11). Tamsulosin används mot godartad prostatahyperplasi och den vanligaste biverkningen är IFIS-syndrom (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*) som är förknippat med alfablockeringen och som kan försvåra starroperationer (16). Alla anmälningar om karbimazol som används mot hypertyreos gäller granulocytopeni. Kontrastmedlet jopromid har förorsakat olika överkänslighetssymtom såsom eksem, illamående och anafylaktiska reaktioner (4). Verteporfin används för att höja ljuskänsligheten vid behandling av åldersrelaterad degeneration

av näthinnan och dess typiska biverkning är ryggsmärtor om vilka det har kommit in 9 anmälningar.

### Biverkningar hos äldre

Efter att ha börjat använda ögon-droppar med skopolamin drabbades **en 75-årig man** av sömnlöshet och agitation. Läkemedlet sattes ut men då anmälan gjordes fem dagar senare hade patienten ännu inte återhämtat sig. Skopolamin är ett antikolinergt läkemedel som används för att vidga pupillen vid irit (inflammation i ögats regnbågshinna). Läkemedlet kan förorsaka biverkningar genom att blockera muskarinreceptorerna, bland annat torr mun, förstoppning och urinerings-svårigheter. Biverkningar på centrala nervsystemet är ovanliga men möjliga.

**En 77-årig kvinna** drabbades av fyra nattliga medvetandeförluster efter att tramadol (100 mg/dygn) hade satts in, en gång stående och tre gånger så att hon föll av stolen. Senare kände hon bröstsmärtor och vänster arm domnade. Efter att tramadolbehandling hade satts ut förekom inga nya attacker. Äldre är särskilt känsliga för biverkningar av tramadol, såsom svindel. Därför bör behandlingen inledas med låg dos och uppföljning av eventuella biverkningar. Som terapeutisk dos kan det räcka med en lägre dos än för yngre patienter (t.ex. 50–150 mg/dygn).

**En 79-årig man** som hade inlett donepezilbehandling (5 mg/dygn) måste avbryta behandlingen efter ett par månader eftersom patienten (eller snarare hans hustru) plågades av hans omätliga hypersexualitet under hela behandlingens gång. Symtomet försvann då donepezilbehandling sattes ut.

**En 79-årig kvinna** som hade använt ramipril (10 mg/dygn) i cirka tre månader började kräkas, drabbades av svindel och kände rytmstörningar. Hon konstaterades ha njurinsufficiens och



hyperkalemi. Ramiprilet sattes ut och patienten fick Resonium (en jonbytare) och vätsketerapi. Då anmälan gjordes hade hon ännu inte återhämtat sig. ACE-hämmare försvagar njurfunktionen, särskilt om patienten är dehydrerad, exempelvis i samband med diarré eller en infektion med feber. Antiinflammatoriska analgetika verkar på liknande sätt.

**En 80-årig kvinna** hade använt ett kombinationspreparat med metamizol och pitofenon (Litalgin) vid behov i ett par års tid då hon fick feber. På sjukhuset konstaterades agranulocytos och en därmed förknippad septisk infektion. Hon behandlades med bredspektriga antibiotika och tillväxtfaktor för leukocyter. Patienten återhämtade sig från agranulocytosen men under sjukhusvistelsen försämrades allmänkonditionen och rörelseförmågan. Hon kunde tillsvidare inte återvända till sin tidigare vårdplats på ålderdomshem utan flyttades till hälsocentralens avdelning för vidare behandling.

**En 80-årig kvinna** gavs diklofenak mot ledsymtom. Samtidigt fick patienten klonazepam, alendronat och zopiklon. Patienten drabbades av någon typ av medvetlöshetsattack. Samtidigt konstaterades gulhet samt förhöjda transaminas och bilirubinvärden. Ingen infektion eller autoimmun sjukdom kunde konstateras. Leverbiopsifynden stämde överens med leverskada förorsakad av ett läkemedel, med diklofenak som sannolikaste förorsakare. Alla läkemedelsbehandlingar avbröts och en prednisolonkur sattes in. Under uppföljningen sjönk transaminas och bilirubinet och alendronatbehandlingen återupptogs.

**En 82-årig man** inledde en zolpidembehandling med dosen

10 mg på kvällen. Efter att behandlingen inletts började mannen gå i sömnen, drabbades av vanföreställningar, hade konstiga drömmar och "talade underligheter". Symtomen försvann då läkemedelsbehandlingen sattes ut.

**En 84-årig man** hade använt warfarin i flera års tid mot förmaksflimmer då han utvecklade ett möjligt *purple toe*-syndrom: tårna blev blåroda och smärta förekom också. Symtomen försvann då warfarinet sattes ut temporärt på grund av tandläkarrengrepp men återvände då läkemedlet sattes in på nytt. Symtomen försvann då warfarinbehandlingen sattes ut helt och hållet. Symtomen antas uppstå under warfarinbehandlingen genom att blod som läcker in i det aterosklerotiska placket skickar ut små kolesterolproppar i blodet, som sedan fastnar i små kärl.

**En 85-årig kvinna** inledde en trimetoprimbehandling (300 mg/dygn). Efter att ha tagit den första tabletten började hon må illa, fick feber och blev förvirrad. Medvetandenivån sjönk och patienten måste intuberas. Hon konstaterades ha aseptisk meningit (hjärnhinneinflammation) som recidiverade då patienten på sjukhuset på nytt fick trimetoprim. Efter att ha återvänt hem exponerades patienten ännu en gång av misstag för trimetoprim och togs följande dag in på sjukhus eftersom medvetandenivån sjönk. Aseptisk meningit är en känd men ovanlig biverkning av trimetoprim.

**En 87-årig man** fick synhallucinationer efter att ha inlett klopidogrelbehandling, 75 mg/dygn. Han såg djur, myror och människor som inte fanns. Patienten återhämtade sig då läkemedelsbe-

handlingen sattes ut. Motsvarande symtom (konfusion och hallucinationer) har beskrivits sporadiskt hos patienter som behandlats med klopidogrel.

**En 95-årig man** blev rastlös efter att ha inlett behandling med ciprofloxacin (500 mg/dygn). Vidare förekom suicidalt beteende. Patienten kunde inte själv beskriva varför han mätte så dåligt och var så rastlös. Symtomen försvann då läkemedlet sattes ut. Olika psykiska symtom som ångest, depression, hallucinationer, till och med psykotiska reaktioner som kan vara förknippade med självdestruktivitet är kända men ovanliga biverkningar av fluorokinoloner.

# Biverkningar på centrala nervsystemet av betalaktamantibiotika

Nästan hälften av alla antibakterika som används i Finland utgörs av betalaktambaserade antibiotika, d.v.s. penicilliner, cefalosporiner, monobaktamer eller karbapenemer. Den totala konsumtionen av systemiskt verkande antibakterika år 2006 var 20,8 dygnsdoser (DDD, defined daily dose)/1 000 invånare/dygn. Av denna mängd var andelen betalaktamer 9,2 DDD, d.v.s. 44 %. De mest använda läkemedelssubstanserna var amoxicillin (2,4 DDD d.v.s. 12 % av alla antibakterika), cefalexin (2,3 DDD, 11 %) och fenoximetylpenicillin (1,6 DDD, 8 %).

Vanligen är betalaktamantibiotika mycket väl tolererade läkemedel, men de har också noterats ha t.o.m. allvarliga biverkningar på centrala nervsystemet. Av de betalaktamer som används i Finland är benzylpenicillin och imipenem samt stafylokokpenicillinerna kloxacillin och dikloxacillin de mest neurotoxiska.

Man vet att höga läkemedelsdoser gör patienter mottagliga för epileptiska anfall. Särskilt känsliga för neurologiska biverkningar av betalaktamantibiotika är äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion. Andra exponerande faktorer är sjukdomar i centrala nervsystemet, skador i blod-hjärnbarriären (t.ex. till följd av skallskada) och samtidig användning av läkemedel som ökar risken för kramper eller nefrotoxiska läkemedel.

Man känner än så länge inte exakt till mekanismerna som ger upphov till biverkningar av antibiotika. Möjliga faktorer är bl.a. GABA-antagonism, pyridoxinantagonism, inhibition av proteinsyntesen och interaktion med alkohol.

## Penicilliner

Stora parenterala penicillindoser kan i betydande grad inhibera hjärnans GABA-medierade nervtransmission och därigenom sänka tröskeln för kramper. En prokainpenicillininjektion kan för vissa patienter ge upphov till s.k. Hoignes syndrom med förvrängda sinnesintryck, t.o.m. hallucinationer, samt intensiv ångest och dödsskräck som typiska symtom. Psykotiska symtom som biverkning av amoxicillin har också rapporterats. Enligt Pharmaca Fennica har hjärnhinneinflammation förorsakad av fenoximetylpenicillin rapporterats hos tre patienter.

## Karbapenemer och monobaktamer

Av karbapenemerna har imipenem noterats ge biverkningar i form av epileptiska anfall hos så mycket som 1,5 % av patienterna, medan meropenem och ertapenem på denna punkt är betydligt tryggare läkemedel. Neurotoxiciteten hos imipenem har varit kopplad till fall där patienten har fått en stor dos av

läkemedlet sett i relation till vikt och/eller njurfunktion. Biverkningarna på centrala nervsystemet av karbapenemer torde bero på deras effekt på GABA<sub>A</sub>-receptorsubtypen.

Kramper utgör också en ovanlig biverkning av aztreonam. Även denna biverkning beror sannolikt på inhibition av GABA-receptorbindningen.

## Cefalosporiner

De biverkningar på centrala nervsystemet av cefalosporiner som rapporterats i litteraturen, t.ex. hallucinationer, kramper, rastlöshet och konfusion, har oftast drabbat patienter med nedsatt njurfunktion. Orsaken till att njurpatienter som fått cefalosporiner har nedsatt medvetandenivå kan t.o.m. vara status epilepticus utan kramper förorsakat av läkemedlet. Encefalopati som en följd av cefalosporinbehandling har rapporterats också hos patienter med normal njurfunktion. Jag har också beskrivit en 16-årig patient som under sin cefalexinbehandling drabbades av en så allvarlig konfusion att den krävde sjukhusbehandling. En tidigare skallhjärnskada ha varit en exponerande faktor hos nämnda patient.

## Avslutningsvis

Även om allvarliga biverkningar på centrala nervsystemet av betalaktamantibiotika är ovanliga innebär den omfattande använd-

## Biverkningar av betalaktamantibiotika på centrala nervsystemet

### Läkemedel

Biverkningar på centrala nervsystemet beskrivna i Pharmaca Fennica

### Penicilliner

Fenoximetylpenicillin

Hjärnhinneinflammation<sup>5</sup>, kramper vid höga doser (mer än 20 milj. IU/dygn)

Bensylpenicillin

Symtom på toxicitet i centrala nervsystemet (bl.a. kramper) vid höga doser<sup>4</sup>

Amoxicillin (+ klavulansyra)

Yrsel<sup>3</sup>, huvudvärk<sup>3</sup>, överaktivitet<sup>5</sup>, ångest<sup>5</sup>, sömnlöshet<sup>5</sup>, konfusion<sup>5</sup>, aggressivitet<sup>5</sup>,  
hjärnhinneinflammation<sup>5</sup>, kramper<sup>5</sup>

Kloxacillin, dikloxacillin

Somnolens<sup>4</sup>, konfusion<sup>4</sup>, kramper (vid höga parenterala doser)<sup>4</sup>

Piperacillin + tazobaktam

Huvudvärk<sup>2</sup>, somnolens<sup>2</sup>, hallucinationer<sup>4</sup>

### Karbapenemer

Ertapenem

Huvudvärk<sup>2</sup>, svindel<sup>3</sup>, somnolens<sup>2</sup>, sömnlöshet<sup>3</sup>, konfusion<sup>3</sup>, kramper<sup>2</sup>; agitation<sup>4</sup>, ångest<sup>4</sup>,  
depression<sup>4</sup>, tremor<sup>4</sup>, hallucinationer

Meropenem

Huvudvärk<sup>2</sup>, parestesi<sup>2</sup>, kramper<sup>4</sup>

Imipenem

Kramper, hallucinationer, parestesi, konfusion, epileptiska symtom

### Monobaktamer

Aztreonam

Matthet<sup>3</sup>, parestesi<sup>3</sup>, konfusion<sup>3</sup>, yrsel<sup>3</sup>, svimningar<sup>3</sup>, sömnlöshet<sup>3</sup>, tinnitus<sup>3</sup>, kramper<sup>4</sup>

### Cefalosporiner

Cefadroxil

Huvudvärk<sup>5</sup>, yrsel<sup>5</sup>, nervositet<sup>5</sup>, sömnlöshet<sup>5</sup>, utmattning<sup>5</sup>

Cefalexin

Huvudvärk<sup>4-5</sup>, yrsel<sup>4-5</sup>, toxisk psykos<sup>4-5</sup>

Cefaklor

Överaktivitet<sup>4</sup>, nervositet<sup>4</sup>, sömnlöshet<sup>4</sup>, konfusion<sup>4</sup>, svindel<sup>4</sup>

Cefuroxim(axetil)

Huvudvärk<sup>2-3</sup>, yrsel<sup>3</sup>, svindel<sup>5</sup>, rastlöshet<sup>5</sup>, nervositet<sup>5</sup>, konfusion<sup>5</sup>

Ceftazidim

Huvudvärk<sup>2</sup>, yrsel<sup>3</sup>, sinneshallucinationer<sup>3</sup>, förändringar i smaksinnet<sup>3</sup>, muskelkramper<sup>3</sup>,  
medvetandestörningar<sup>3</sup>, parestesi<sup>3</sup>

Ceftriaxon

Huvudvärk<sup>2-5</sup>, yrsel<sup>3-5</sup>

Cefotaxim

Encefalopati (t.ex. nedsatt medvetandenivå, onormala rörelser och kramper) vid höga doser

Cefepim

Huvudvärk<sup>4</sup>, kramper<sup>5</sup>, parestesi<sup>5</sup>

Bedömning i Pharmaca Fennica om hur vanlig biverkningen är: <sup>1</sup>mycket vanlig (>1/10), <sup>2</sup>vanlig (>1/100 och <1/10), <sup>3</sup>ganska ovanlig (>1/1 000 och <1/100), <sup>4</sup>ovanlig (>1/10 000 och <1/1 000), <sup>5</sup>mycket ovanlig (<1/10 000, inklusive enstaka rapporter).

ningen att allvarliga biverkningar ibland förekommer. En viktig riskfaktor för neurotoxiska biverkningar är att läkemedlet koncentreras i hjärnvävnad. Risken ökas därför genom ovanligt höga läkemedelsdoser (dose-ringsfel, njurinsufficiens, interaktion mellan läkemedel) och ökad penetration av läkemedel i centrala nervsystemet (skada i blod-hjärnbarriären, sjukdom i centrala nervsystemet). Då en infektionsspatient som behandlas med antibiotika klagar på huvudvärk, trötthet och/eller en konstig kän-

la kan det vid sidan av själva sjukdomen också handla om en verklig läkemedelsbiverkning på hjärnan.

### Läs mera

Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Li PK. Mechanisms of antibiotic neurotoxicity in renal failure. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23(3):213-7.

Hantson P, Leonard F, Maloteaux JM, Mahieu P. How epileptogenic are the recent antibiotics? *Acta Clin Belg* 1999; 54(2):80-7.

Schliamser SE, Cars O, Norrby SR. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(4):405-25.

Snaveley SR, Hodges GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. *Ann Intern Med* 1984;101(1):92-104.

Sternbach H, State R. Antibiotics: neuropsychiatric effects and psychotropic interactions. *Harv Rev Psychiatry* 1997;5(4):214-26.

# Läkemedelsverket påminner konsumenterna om vikten av att bedöma information på internet

*Det lönar sig att ställa sig kritisk till kvaliteten på den läkemedelsinformation som hittas på internet. Konsumenterna påminns detta med DARTS, som är en förteckning över vilka kriterier man åtminstone ska kontrollera när det gäller informationskällan för läkemedel. DARTS hittas på Läkemedelsverkets webbplats.*

Internets betydelse som källa till läkemedelsinformation har vuxit (1) och särskilt yngre människor uppskattar webben som enkel och snabb att använda (2). Däremot har brister noterats i konsumenternas förmåga att leta upp och bedöma information (3), vilket försvårar utnyttjandet av den stora mängd information som finns på webben. Oftast letar man efter information med hjälp av en sökmotor (3, 4, 5). Sökor-den är emellertid ofta korta och till och med felstavade (3), och oftast läser man bara de första träffarna (6). Bakgrundsuppgifter för de hittade sidorna, såsom skribenten, ägaren och andra bindningar beaktas sällan (3, 5, 6). Enligt undersökningar är konsumenterna ändå oroad över kvaliteten på den information som hittas på internet och vill ha stöd för att bedöma dess tillförlitlighet (3, 4, 7).

Informationen för patienter är ett av de viktigaste diskussions- ämnena inom den europeiska läkemedelspolitiken. Vid sidan av läkemedlens relativa effektivitet och prissättning behandlas också problem kring patientinformati-onen vid det Läkemedelsforum som Europeiska kommissionen tillsatt (8). En arbetsgrupp för patientinformation som arbetat under forumet har haft som mål att förbättra tillgången och kva-liteten på information för patien-

ter om sjukdomar och behand-lingen av dem (8). Särskild upp-märksamhet har fästs vid infor-mation som förmedlas över inter-net.

Läkemedelsverket har utarbe-tat DARTS-förteckningen (KATSE på finska) för arbets-gruppens behov. Förteckningen är ett redskap med vars hjälp man vill påminna konsumenterna om hur viktigt det är att kontrollera de viktigaste bakgrundsuppgif-terna då man bedömer kvaliteten på information (förkortning av *Datum, Auktor, Referenser, Typ, Sponsoring*). Redskapet har ursprungligen utarbetats på eng-elska (*DARTS – Date, Author, References, Type, Sponsor*) och har också publicerats på Läkeme-delsforumets webbplats (9).

Redskap för att bedöma kva-liteten på information har publi-cerats också tidigare. Sådana red-skap är bl.a. det engelska *Discern*-instrumentet (10) och amerikanska *Medline Plus Guide to Healthy Web Surfing* (11). Flera organisationer, såsom *Health on the Net Foundation* (12) och *American Medical Asso-ciation* (13), har också publicerat kodsystem över kännetecken på tillförlitlig information, avsedda särskilt för innehållsproducenter. Undersökningar har däremot visat att dessa redskap är dåligt kända och att konsumenterna finner dem tidskrävande och

jobbiga att använda (14, 15). Språkproblem begränsar också användningen av redskapen, eftersom största delen av dem endast är tillgängliga på engelska. DARTS-förteckningen har utar-betats utgående från befintliga kriterier och hjälpmedel. Målet har varit att utarbeta ett hjälpme-del som är enkelt att använda som möjligt, och som också kan påminna de finländska konsu-menterna om betydelsen av kri-tisk informationssökning.

## Litteratur

1. Närhi U. Internet suomalaisten lääke-tiedon lähteenä. TABU 3.2007, 8-10.
2. Ivanitskaya L, O'Boyle I, Casey AM. Health Information Literacy and Compe-tencies of Information Age Students: Results from the Interactive Online Rese-arch Readiness Self-Assessment (RRSA). J Med Internet Res 2006;8(2):e6.
3. Morahan-Martin JA. How do internet users find, evaluate, and use online health information: a cross-cultural review. Cyber Behav 2004;7:497-510.
4. Peterson G, Aslani P, Williams KA. How do consumers search for and appraise information on medicines on the Internet? A qualitative study using focus groups. J Med Internet Res 2003;5:e33.
5. Fox S. Online Health Search 2006. Pew Internet & American Life Project, 2006. [http://www.pewinternet.org/pdfs/PIP\\_Online\\_Health\\_2006.pdf](http://www.pewinternet.org/pdfs/PIP_Online_Health_2006.pdf), läst 16.8.07.



6. Eysenbach G, Köhler C. How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. Br Med J 2002 Mar 9;324(7337):573-7.
7. Childs S. Developing health website quality assessment guidelines for the voluntary sector: outcomes from the Judge Project. Health Info Libr J 2004; 21 Suppl 2:14-26.
8. Pharmaceutical forum. [http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp\\_pf\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp_pf_en.htm), läst 16.8.07.
9. High level Pharmaceutical forum public consultation on health-related information to patients - related documents. [http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp\\_pf\\_pat\\_reldoc.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/comp_pf_pat_reldoc.htm), läst 16.8.07.
10. Discern. <http://www.discern.org.uk/index.php>, läst 16.8.07.
11. Medline Plus Guide to Healthy Web Surfing. <http://www.nlm.nih.gov/medline-plus/healthywebsurfing.html>, läst 16.8.07.
12. Health on the Net Foundation. <http://www.hon.ch/index.html>, läst 16.8.07.
13. Winker MA, Flanagan A, Chi-Lum B, White J, Andrews K, Kennett RL, DeAngelis CD, Musacchio RA. Guidelines for medical and health information sites on the Internet. Principles governing AMA Web sites. JAMA 2000;283:1600-6.
14. Wilson P. How to find good and avoid the bad or ugly: a short guide to tools for rating quality of health information on the internet. Br Med J 2002 Mar 9;324(7337):598-602.
15. Bernstam E, Shelton D, Walji M, Meric-Bernstam F. Instruments to assess the quality of health information on the World Wide Web: what can our patients actually use? Int J Med Inform 2005;74:13-19.



LÄKELAITOS  
LÄKEMEDELSVERKET  
NATIONAL AGENCY  
FOR MEDICINES

## DARTS

### Utvärderingskriterier för tillförlitlig läkemedelsinformation

 **Datum**  
Har informationen uppdaterats?

 **Auktor**  
Vem har skrivit texten? Är hon eller han expert på sitt område?

 **Referenser**  
Sågs det i samband med informationen vad den bygger på? Kan referenserna enkelt följas upp?

 **Typ**  
Vad är syftet med sidan? Är det fråga om reklam, ett debattinlägg eller är strävan att förmedla objektiv kunskap?

 **Sponsoring**  
Vem finansierar webbplatsen? Sponsoring kan påverka vilket perspektiv som väljs.

Ulla Närhi, Pharmaceutical Forum, Working Group on Information to Patients 2007.



DARTS - kriterier för bedömning av tillförlitligheten hos läkemedelsinformation. Finns på Läkemedelsverkets webbplats [http://www.lakelaitos.fi/svenska/allmanhet/bedoma\\_information/index.html](http://www.lakelaitos.fi/svenska/allmanhet/bedoma_information/index.html).

Sari Koski  
Specialforskare  
Sektionen för originalläkemedel  
Avdelningen för försäljningstillstånd  
Läkemedelsverket

## Guide för märkning av verksamma beståndsdelar i växtbaserade läkemedel

Det har redan länge saknats noggrannare anvisningar för märkningen av verksamma beståndsdelar i växtbaserade läkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel. Vid ingången av februari 2008 träder nya anvisningar i kraft: *Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products in the SPC* (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005). Där anges principerna för hur växtbaserade material och växtbaserade beredningar noteras i punkt 2 i produktresumén.

### Många typer av verksamma beståndsdelar och märkningar

Märkningen av verksamma beståndsdelar i växtbaserade läkemedel (även traditionella sådana) avviker klart från märkningen av verksamma ämnen i andra läkemedelspreparat. Detta beror på den stora variationen inom läkemedelsgruppen (tabell 1) och på att man

**Tabell 1.** Exempel på verksamma beståndsdelar i växtbaserade läkemedel (även traditionella):

finfördelat växtbaserat material exempelvis som beståndsdel i medicinalte (se exempel 1 ovan)  
malet växtbaserat material  
exudat  
extrakt (torrt, vätska, tjockt)  
tinktur  
eterisk olja  
pressad saft

som den verksamma beståndsdelen i ett växtbaserat läkemedel uppfattar det växtbaserade materialet eller den växtbaserade beredningen som helhet – inte bara en viss förening eller grupp av föreningar.

Vid märkningen av verksamma beståndsdelar i växtbaserade läkemedel räcker det inte att bara märka ut namnet på det växtbaserade material som använts i tillverkningen. Det är inte heller tillräckligt att märka ut att preparatet som verksamt beståndsdel innehåller exempelvis en viss mängd av ett extrakt framställt ur ett angivet växtbaserat material. För att det överhuvud ska vara möjligt att jämföra växtbaserade läkemedel måste utmärkningen av verksamt beståndsdel inkludera tillräckligt med information (tabell 2).

I de nya anvisningarna ges konkreta exempel på märkningskutymer för de flesta växtbaserade materialen och växtbaserade beredningarna.

Den första gruppen utgörs av verksamma beståndsdelar för vilka det är känt vilken förening eller grupp av föreningar som ger upphov till den terapeutiska effekten.

**Exempel 1. Te med sennablad:**  
1 påse: *Cassia senna* L. et *Cassia angustifolia* Vahl, fol. 1,10–1,25 g respond. hydroxyanthracen. glycosid., respond. sen-nosid. B 33 mg

**Exempel 2. Kapslar med extrakt framställt ur frön av hästkastanj:**  
1 kaps.: *Aesculi hippocastani* (*Aesculus hippocastanum* L.) sem. extr. methanol. sicc. 140–160 mg respond. triterpen. glycosid., anhydr. β-aescin. 38 mg; extraktionslösning: 80 % (V/V) metanol

En annan grupp utgörs av verksamma beståndsdelar för vilka bakgrunden till vilka föreningar eller grupper av föreningar som ger upphov till den terapeutiska effekten endast delvis är känd.

**Exempel 3. Tabletter med torr-extrakt framställt ur tempelträdsblad:**  
1 tabl.: *Ginkgo bilobae* (*Ginkgo biloba* L.) fol. extr. aceton. sicc. (35-67:1) 60 mg respond. flavon. glycosid. 13,2–16,2 mg, ginkgolid. A, B et C 1,68–2,04 mg et bilobalid. 1,56–1,92 mg; extraktionslösning: 60 % (m/m) aceton

**Tabell 2.** Uppgifter som bör ingå i märkningen av verksamt beståndsdel i växtbaserade läkemedel.

växtbaserat material  
växtedel  
den växtbaserade preparatens fysikaliska form  
extraktionslösning  
mängden växtbaserat material i relation till mängden växtbaserad beredning  
mängd verksamt beståndsdel  
eventuell motsvarighet i relation till vissa terapeutiskt betydelsefulla föreningar eller grupper av föreningar

En tredje grupp utgörs av övriga växtbaserade material och växtbaserade beredningar som inte passar in i någondera av grupperna ovan.

**Exempel 4. Kapslar med torr-extrakt framställt ur läkevänderot:**

**1 kapsl.: Valerianae (Valeriana officinalis L.) rad. extr. spir. sicc. (3–6:1) 160 mg; extraktionslösning: 70 % (V/V) etanol**

Man bör beakta att alla exempel som ges i anvisningarna är avsedda att illustrera olika alternativ och att den slutliga märkningen alltid preciseras för varje enskilt preparat.

Märkningen av verksamma substanser i växtbaserade läkemedelspreparat (även traditionella) förutsätts samtidigt vara tillräckligt exakt och lämpligt kort. Det är inte alltid enkelt att uppfylla båda dessa önskemål. Det viktigaste syftet med märkningen av den verksamma beståndsdel i växtbaserade läkemedel är att stöda en säker användning av läkemedlen.

#### Terminologi (se direktiv 2001/83/EG för noggrannare uppgifter):

**Med växtbaserade material** avses alla i huvudsak hela, sönderdelade eller sönderskurna växter, växtdelar, alger, svampar eller lavar i obearbetad och vanligen torkad form, men ibland också färsk. Termen omfattar även vissa exudat som inte har genomgått någon särskild behandling. Växtbaserade material definieras genom den växtdel som används och det botaniska namnet anges enligt det binomiala systemet (släkte, art, varietet och auktorsbeteckning).

**Med växtbaserade beredningar** avses beredningar som erhålls genom att växtdroger genomgår behandlingar som extraktion, destillation, pressning, fraktionering, rening, koncentrerings eller jäsning. Termen omfattar finfördelade eller pulvrerade växtmaterial, tinkturer, extrakt, eteriska oljor, pressad saft och bearbetade exudat.

**Växtbaserat läkemedel:** varje läkemedel som innehåller uteslutande en eller flera växtbaserade material eller en eller flera växtbaserade beredningar som verksamma beståndsdelar eller en eller flera sådana material i kombination med en eller flera sådana beredningar.

**Traditionellt växtbaserat läkemedel:** Växtbaserat läkemedel som uppfyller alla nedanstående krav:

- a) Det har endast indikationer som är lämpliga för ett traditionellt växtbaserat läkemedel, vars sammansättning och ändamål är avsedda och utformade för att användas utan läkares överinseende av diagnos eller ordination eller övervakning av behandlingen.
- b) Får endast tillföras i viss styrka och dosering.
- c) Är avsett för oralt intag, utvärtes bruk och/eller inhalation.
- d) Kravet på 30 års oavbruten, traditionell medicinsk användning, varav minst 15 år inom EU, uppfylls.
- e) Det finns tillräckliga uppgifter om läkemedlets traditionella användning.

#### Exempel för märkning av verksamma beståndsdelar

##### Produktsumén:

1 tabl.: Ginkgo bilobae (Ginkgo biloba L.) fol. extr. aceton. sicc. (35–67:1) 60 mg respond. flavon. glycosid. 13,2–16,2 mg, ginkgolid. A, B et C 1,68–2,04 mg et bilobalid. 1,56–1,92 mg; extraktionslösning: 60 % (m/m) aceton

##### Bipacksedeln:

1 tablett innehåller som verksamt beståndsdel 60 mg acetontorrextrakt framställt av blad från tempelträd (Ginkgo biloba L.). För framställningen av denna extraktmängd har använts 35–67 gånger så mycket tempelträdsblad och denna mängd motsvarar flavonglykosider 13,2–16,2 mg, ginkgolider A, B och C 1,68–2,04 mg och bilobalid 1,56–1,92 mg. Som extraktionslösning har använts 60 % (m/m) aceton.

## Biverkningar av immunologiska läkemedel för djur 2006

År 2006 gjordes 127 anmälningar om misstänkta biverkningar av immunologiska läkemedel för djur. Av dessa klassificerades 19 % som allvarliga. Anmälningar kom in om bara fyra olika djurarter; hund, katt, häst och svin. Antalet veterinärer som lämnade in anmälningar var 89.

### Hund

Liksom tidigare år gjordes flest anmälningar om biverkningar på hund (79 anmälningar). Av anmälningarna gäller 17 allvarliga biverkningar. Två anmälningar gäller två hundar som dog 12–24 timmar efter vaccination. I båda fallen konstaterades genom obduktion en annan dödsorsak än en vaccinationsbiverkning vilket innebär att fallens orsakssamband är osannolikt. Anmälningar gjordes om sju olika preparat, det vill säga om nästan alla hundvaccin som finns på marknaden. Biverkningarnas incidens varierar i intervallet 0,003–0,17 %, det vill säga biverkningar förorsakade av vaccin misstänktes hos 0,3–17 hundar för varje 10 000 vaccinerade hundar. Den högsta incidensen konstaterades för levande, försvagat *Bordetella bronchiseptica*+ parainfluenzavirusvaccin. Anmälningarna gäller huvudsakligen kända biverkningar såsom rinnande nos, hosta och nysningar. Vidare observerades feber och nedstämdhet. Incidensen för biverkningar av trippelvaccin (levande, försvagat vaccin för hundar mot parvovirus, valpsjukevirus, adenovirus) och kombinationsvaccin mot fyra sjukdomar (utöver de nyss nämnda även levande, försvagat parainfluenzavirus för hund) ligger i intervallet 0,01–0,02 %. Tidigare observerade skillnader i biverkningsinci-

densen för olika vaccinpreparat har jämnat ut sig för kombinationsvaccinens del. Trettio två (32) anmälningar gjordes om hundar som gavs två vaccin samtidigt. Av dessa gäller 10 allvarliga biverkningar. I dessa anmälningar förblir orsakssambandet för de enskilda vaccinpreparaten alltid en öppen fråga. Av alla anmälda fall av vaccinationsbiverkningar på hund klassificerar Läkemedelsverket 54 % som sannolika till sitt orsakssamband. Dessa gäller anafylaktiska reaktioner samt andra allergiska reaktioner där tidsintervallet mellan att läkemedlet givits och reaktionen observerats är kort. I cirka vart fjärde fall (27 %) klassificeras orsakssambandet som möjligt. Otillräckliga uppgifter konstateras i 11 % av anmälningarna (orsakssambandet oklassificerat), medan orsakssambandet i 6 % av anmälningarna klassificeras som osannolikt.

### Katt

Om biverkningar på katt gjordes 40 anmälningar. Av dessa klassificeras endast tre som allvarliga: två anafylaxier och ett vaccinassocierat sarkom. De anmälningar som inte klassificeras som allvarliga gäller letargi efter vaccinationen, illamående, kräkningar, feber, hosta, svullnad kring huvudet, diarré, kortvariga reaktioner vid injektionsstället såsom klåda

eller svullnad, misstänkt bristande effekt etc. Totalt gjordes anmälningar om sju vaccin. Några kattvaccin gav inte upphov till några som helst biverkningsanmälningar. Biverkningsincidensen för kombinationsvaccinen varierar i intervallet 0,03–0,06 %. Sex anmälningar gäller biverkningar efter att två vaccin getts samtidigt. Av dessa gäller två reaktioner vid injektionsstället och fyra allergiska reaktioner. Sex anmälningar gjordes om biverkningar av rabiesvaccin. De övriga 28 anmälningarna gäller alltså biverkningar av kombinationsvaccin.

Av de anmälda biverkningsfallen på katt klassificeras 52 % som sannolika till sitt orsakssamband. 30 % klassificeras som möjliga och 15 % har inte klassificerats. Endast en biverkning konstateras vara osannolik.

### Häst

Endast fem anmälningar gjordes om biverkningar på häst. Av dessa klassificeras tre som allvarliga. Två anmälningar gäller abort efter ett inaktiverat herpesinfluenzavirusvaccin. I det ena fallet aborterade hästen utan symptom cirka fem veckor efter vaccinationen (dräktigheten hade då varat i drygt fyra månader). Orsakssambandet i fallet klassificeras som osannolikt. I det andra fallet utvecklade stoet hosta



några dagar efter vaccinationen, och aborterade 10 dygn efter vaccinationen. Dräktigheten hade då varat i knappt 8 månader. Efter aborten hade stoet feber och var aptitlöst, och behandlades med antimikrobika mot livmoder- och luftvägsinflammation. Fallet kan inte klassificeras på grund av otillräckliga uppgifter. Ett tredje fall som klassificeras som allvarligt gäller en långvarig, lokal reaktion hos en 21-årig häst efter ett influensa-tetanusvaccin. Hästen avlivades slutligen efter att vävnaden vid reaktionsstället hade nekrotiserats cirka sex veckor efter vaccinationen. Fallet klassificeras som möjligt till sitt orsakssamband. Vaccinationen hade tveklöst en andel i förloppet men biverkningens omfattning och varaktighet tyder på att den också kan ha påverkats av andra faktorer, exempelvis hästens egen motståndskraft. Två andra anmälningar gäller kolik och feber samt reaktioner vid injektionsstället efter inaktiverat herpes-influensavirusvaccin och influensa-tetanusvaccin.

## Svin

Biverkningar på svin anmäldes tre gånger. En av anmälningarna gäller en anafylaktisk reaktion som konstaterades efter en vaccination mot rödsjuka. Suggan återhämtade sig med adrenalinbehandling. De två övriga anmälningarna gäller lokala reaktioner som konstaterades hos flera svin som vaccinerats samtidigt. De använda vaccinen var antingen inaktiverat parvovaccin eller inaktiverat kombinationsvaccin mot rödsjuka och parvovirus. Det ena av dessa fall (den senare vaccintypen) var också förknippat med sänkt grisproduktion och aptitlöshet hos en suga. Vad gäller grisproduktionen finns det inte tillräckliga uppgifter för en klassificering. Orsakssambanden bakom de lokala reaktionerna klassificeras som sannolika.

## Rabiesvaccin

Antalet anmälningar om biverkningar förorsakade av rabiesvaccin har bibehållits rätt jämnt de senaste åren. Däremot har antalet biverkningar i samband med vaccinering uteslutande mot rabies ökat. Biverkningsincidensen för rabiesvaccin varierade år 2006 i intervallet 0,01–0,046 %. Incidensen ligger på samma nivå som året innan. I totalt 62 anmälningar är rabiesvaccin antingen det enda vaccin som givits eller ett av de vaccin som givits. Av dessa fall gäller 26 biverkningar som uppträdde efter att bara rabiesvaccin hade injicerats.

## Konklusioner

Största delen av anmälningarna innehåller tillräckliga uppgifter för en klassificering av biverkningen. I vissa anmälningar är uppgifterna så bristfälliga att klassificering inte har varit möjlig. Exempelvis en abort eller död efter vaccination är rätt omöjlig att bedöma utan en patologs utlåtande om orsaken. Ofta är också tidssambandet en kritisk uppgift för klassificeringen. Svullnad kring huvudet kan ha ett sannolikt orsakssamband 90 minuter efter vaccinationen, medan orsakssambandet är osannolikt 3 dagar efter vaccinationen. Även de anmälningar som inte kan klassificeras påverkar biverkningsincidensen för det aktuella preparatet.

Majoriteten av biverkningsanmälningarna i samband med användningen av vaccin gäller kända biverkningar, det vill säga allergiska reaktioner, ospecifika symtom samt andra biverkningar som nämns i produktresuméerna. Läkemedelsverket hoppas att veterinärerna modigare än tidigare anmäler också sådana biverkningar vars orsakssamband den anmälande veterinären inte heller själv är så säker på. På detta sätt kan man ibland få information om nya och sällsynta

biverkningar. Vidare hoppas vi liksom tidigare år att misstänkta biverkningar på miljön, läkemedelsbiverkningar som observeras vid slakt och biverkningar i samband med vaccinering av fjäderfä anmäls. Det förefaller som om anmälan av biverkningar på hund och katt fungerar rätt väl i Finland. Vad gäller andra biverkningar fungerar den veterinärmedicinska läkemedelssäkerhetsverksamheten inte lika bra. Inom den övriga Europeiska unionen är anmälningsaktiviteten vad gäller produktionsdjur betydligt högre än i Finland. Vidare är det värt att notera att bara cirka 5 % av veterinärerna i Finland överhuvudtaget anmäler biverkningar förorsakade av djurvaccin.

Läkemedelsverket tar gärna emot förslag till hur man kunde sporra veterinärerna att lämna in anmälningar. Särskilt när det gäller allvarliga biverkningar vore en högre anmälningsaktivitet önskvärd. Som ett exempel kan nämnas vaccinassocierat sarkom hos katt, som inom EU följs upp särskilt noggrant. År 2006 gjordes en anmälan om vaccinassocierat sarkom hos katt, och denna anmälan gäller ett gammalt fall. Troligtvis diagnostiseras i Finland årligen flera fall av vaccinassocierat sarkom. Eftersom vaccinutbudet för katt i Finland är mer begränsat än i många andra EU-länder är de epidemiologiska studierna enklare hos oss. Det vore viktigt att utreda vaccinationshistorien för alla de finska katter som drabbas av vaccinassocierat sarkom.

*Läkemedelsverket vill rikta ett varmt tack till alla veterinärer som har lämnat in en biverkningsanmälan!*